

Uma revisão atual sobre sepse neonatal

A recent review on neonatal sepsis

Rita de Cássia Silveira¹, Renato S. Procianoy²

RESUMO

Foi realizada uma busca de artigos mais relevantes sobre sepse neonatal no PubMed com o objetivo de oferecer aos médicos pediatras uma revisão clínica atual sobre o tema.

Apresenta-se sepse neonatal precoce (que ocorre nas primeiras 48 a 72 horas de vida) e tardia (que ocorre após 48 a 72 horas de vida) enfocando a etiologia, diagnóstico clínico e laboratorial, tratamento, medidas preventivas e prognóstico.

Os autores salientam que sepse neonatal permanece como causa significativa de morbimortalidade infantil, o diagnóstico deve ser precoce e o tratamento deve ser direcionado ao germe específico e o mais criterioso possível, tendo em vista o reservado prognóstico da infecção neonatal, tanto em curto como em mais longo prazo.

Descritores: Sepsis, recém-nascido, revisão, mortalidade.

ABSTRACT

A bibliographic search was performed in PubMed looking for the most important articles on neonatal sepsis to offer a recent clinical review on neonatal sepsis for pediatricians.

The authors discuss early-onset sepsis (that occurs in the first 48 to 72 hours of life) and late-onset sepsis (that occurs after the first 48 to 72 hours of life) approaching etiology, clinical and laboratorial diagnoses, treatment, prophylactic management, and prognosis.

It was stressed that neonatal sepsis is still a significant morbid mortality cause, diagnoses must as early as possible, and the treatment must be guided by etiology in order to avoid a bad possible prognosis of neonatal sepsis.

Keywords: Sepsis, newborn, review, mortality.

Introdução

A sepse neonatal é uma síndrome clínica caracterizada por sinais sistêmicos de infecção acompanhados pela presença de bacteremia no primeiro mês de vida, ou seja, não basta a presença do microrganismo, é necessário uma resposta multiorgânica do recém-nascido¹. A incidência é elevada, especialmente nos recém-nascidos pré-termos com peso de nascimento inferior a 1.500 gramas. A mor-

bimortalidade significativa justifica a preocupação com o diagnóstico e a antibioticoterapia precoces, acompanhados do manejo apropriado dos distúrbios metabólicos e respiratórios^{2,3}.

O objetivo deste artigo é a revisão de conceitos estabelecidos e a busca de novos dados acerca da prevenção, diagnóstico e manejo adequado da sepse neonatal.

1. Professora Adjunta de Pediatria da UFRGS. Médica do Serviço de Neonatologia do HCPA. Chefe do Ambulatório de Seguimento da Neonatologia do HCPA.

2. Professor Titular de Pediatria da UFRGS. Chefe do Serviço de Neonatologia do HCPA.

Como citar este artigo: Silveira RC, Procianoy RS. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. Bol Cient Pediatr. 2012;01(1):29-35.

Artigo submetido em 09.05.12, aceito em 04.06.12.

Classificação

Classifica-se a sepse neonatal em sepse precoce, aquela que ocorre nas primeiras 48 a 72 horas de vida e sepse tardia, que ocorre após as primeiras 48 a 72 horas de vida⁴.

A sepse precoce está relacionada a fatores pré-natais e do periparto. O comprometimento é multissistêmico e curso clínico muitas vezes fulminante. Os germes, quando identificáveis, pertencem ao trato genital materno, sendo os mais frequentes nos Estados Unidos, *Streptococcus* do grupo B (recém-nascido a termo) e *Escherichia coli* (recém-nascido prematuro), de acordo com dados do National Institute of Child Health (NICHD)³. Nos países em desenvolvimento *Escherichia coli*, *Klebsiella species* e *S. aureus* são os patógenos mais frequentes⁵.

A sepse tardia está relacionada a fatores pós-natais e múltiplos procedimentos na UTI aos quais os recém-nascidos estão sujeitos, como cateteres, tubo endotraqueal, punções venosas, nutrição parenteral, transmissão horizontal por meio das mãos dos cuidadores e da equipe assistencial⁴. Os microrganismos hospitalares são os principais agentes; bactérias Gram-negativas, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa* e os fungos.

A microbiologia da sepse neonatal e patógenos responsáveis diferem entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, observando-se ainda, uma mudança dos patógenos causadores⁵⁻⁷. Na sepse tardia, em países desenvolvidos, o germe mais frequente é o *Staphylococcus coagulase negativa*, seguido do *Staphylococcus aureus*, além da infecção fúngica que tem crescido em incidência, especialmente nos prematuros extremos cuja idade gestacional é inferior a 28 semanas⁷. Na Índia os três germes mais frequentes na sepse hospitalar e comunitária são *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* e *E coli*⁸.

O diagnóstico da sepse neonatal precoce deve ser o mais precoce possível em função da sua elevada morbimortalidade da sepse precoce; portanto baseia-se em⁹:

- fatores de risco maternos e neonatais;
- manifestações clínicas do recém-nascido;
- exames laboratoriais.

A presença de três ou mais sinais clínicos do recém-nascido ou no mínimo dois destes sinais, associados a fatores de risco maternos permite diagnóstico de sepse clínica ou síndrome séptica¹⁰.

Fatores de risco maternos e neonatais

Na Tabela 1 estão os principais fatores de risco associados às mães e aos recém-nascidos¹¹.

Manifestações clínicas do recém-nascido

As manifestações clínicas do recém-nascido são inespecíficas. É necessário que se associe os fatores de risco maternos e neonatais para se suspeitar de sepse e iniciar a investigação laboratorial no recém-nascido⁹⁻¹¹. No entanto, existem apresentações clínicas mais evidentes, como dificuldade respiratória (taquipneia, gemência, retrações torácicas, batimentos de asas nasais), apneia, letargia, febre ou hipotermia, icterícia sem outra causa determinante, vômitos e diarreia, ou ainda manifestações cutâneas, incluindo petéquias, abscesso e escleredema^{4,9}. A fim de sistematizar esses achados clínicos e o diagnóstico de sepse neonatal, alguns autores em seus estudos estabeleceram critérios para o diagnóstico de sepse na ausência de germe. Devem ser considerados os seguintes sinais clínicos: instabilidade térmica, dificuldade respiratória, hipotonia e convulsões, irritabilidade e letargia, sintomas gastrintestinais, icterícia

Tabela 1 - Fatores de risco para a infecção bacteriana neonatal

Maternos	Recém-nascido
Febre materna (> 37,5 °C)	Taquicardia fetal (> 180 bat/min)
Infecção urinária no parto	Prematuridade
Colonização por <i>Streptococcus agalactiae</i>	Apgar 5 min < 7
Ruptura das membranas (> 18 horas)	Sexo masculino
Infecção do trato genital (coriamnionite, líquido fétido, leucorreia, herpes, etc.)	Primeiro gemelar (?)

idiopática, palidez cutânea, sinais de sangramento e até uma avaliação subjetiva (recém-nascido que parece não estar bem).

Exames laboratoriais

O isolamento do microrganismo patogênico em qualquer líquido ou secreção do organismo é o “padrão ouro” e o método mais específico para o diagnóstico de sepsis neonatal^{12,13}. No entanto, todos os testes microbiológicos na prática apresentam uma sensibilidade muito baixa, razão pela qual os exames laboratoriais coadjuvantes são empregados para o diagnóstico de sepsis neonatal¹³.

Exames para isolamento do microrganismo

Hemocultura

Embora considerada “padrão ouro”, a sensibilidade ainda é baixa, e a eficácia deste teste diagnóstico depende do meio de cultura utilizado e do microrganismo. Resultados falso-positivos podem ocorrer por contaminação do local de punção; a forma de evitá-los é uma coleta adequada e asséptica¹⁴. O método adequado para obtenção da hemocultura depende do sítio de punção e da assepsia da pele, álcool 70% e logo após, clorohexidina ou iodopovidina. A punção venosa periférica é o sítio mais adequado. A veia umbilical, embora mais prática, apresenta elevado índice de contaminação e não é recomendada. Pode-se distinguir um resultado positivo verdadeiro de contaminação puncionando-se dois sítios diferentes ao mesmo tempo, realizando cultura da pele no local de punção ou, ainda, repetindo o teste com intervalo de 12 a 24 horas, medidas não empregadas na prática assistencial ao recém-nascido^{12,15}. Recomendamos a obtenção de 0,5 mL a 1 mL de sangue, única amostra de hemocultura¹⁶.

Exame de líquido

É um método rápido e preciso para o diagnóstico de meningite. É frequente a associação de meningite neonatal e sepsis neonatal tardia, mas em recém-nascidos com sepsis neonatal precoce sua incidência é muito baixa, 0,25/ 1.000 nascidos vivos¹⁷.

Urocultura

É útil no diagnóstico de infecção nosocomial, mas não é empregada na rotina de investigação de sepsis neonatal precoce, exceto naquele recém-nascido com diagnóstico fetal de malformação do trato urinário¹⁶.

Cultura de aspirado traqueal

Embora a diferenciação entre colonização e infecção possa ser difícil quando se obtêm culturas de aspirado endotraqueal em neonatos cronicamente ventilados, as amostras de aspirado endotraqueal são úteis quando coletadas nas primeiras 8 horas de vida. Sugere-se obtenção da cultura nos recém-nascidos intubados ao nascimento, ou logo após, com o objetivo de identificar pneumonia congênita¹⁸.

Exames coadjuvantes

Testes diagnósticos não específicos, coadjuvantes, têm sido empregados conjuntamente na prática clínica, na tentativa de identificar o recém-nascido infectado. São testes capazes de indicar infecção, mas não identificam o microrganismo causador da sepsis^{10,16}.

Testes hematológicos

Leucograma

A liberação dos leucócitos é dinâmica; mesmo em condições normais existe uma leucocitose nas primeiras 12 a 18 horas de vida. Considera-se como leucocitose no período neonatal, o número total de leucócitos superior a 25.000. Há inúmeras outras condições em que leucocitose está presente, como asfixia perinatal, febre materna, condições associadas ao estresse do trabalho de parto. A leucopenia (número inferior a 5.000 leucócitos) também está associada à asfixia, além de hipertensão materna, hemorragia peri-intra-ventricular e hemólise¹⁹. Portanto, o leucograma é muito limitado para o diagnóstico de sepsis neonatal, especialmente na sepsis neonatal precoce. Neutropenia (contagem de neutrófilos inferior a 1.500) tem maior valor diagnóstico, com uma sensibilidade, em média, de 50%. A neutropenia é preditora da gravidade da sepsis neonatal porque representa uma depleção da reserva medular de neutrófilos, requerendo medidas terapêuticas específicas. A relação de neutrófilos imaturos (mielócitos + metamielócitos + bastonados) e neutrófilos totais (relação I/T) são considerados de valor preditivo para sepsis quando seu índice for igual ou superior a 0,2 (I/T \geq 0,2)^{16,19}.

Plaquetas

Trombocitopenia (plaquetas $<$ 100.000/mm³) é encontrada em até 50% dos recém-nascidos com sinais de sepsis neonatal. Pode estar associada a Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) e maior gravidade do quadro. Apresenta valor limitado no diagnóstico inicial de sepsis, redução

das plaquetas pode ocorrer com a progressão da doença e está relacionada com infecção fúngica e sepse tardia²⁰. A presença de trombocitopenia tem elevado valor preditivo para infecção fúngica invasiva²¹.

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

É um teste diagnóstico pouco sensível e específico. Resultados falso-positivos podem ocorrer com hemólise, e falso-negativos com coagulação intravascular disseminada, em que há consumo de fibrinogênio, que reduz a formação do empilhamento das hemácias (formação de *rouleaux*). VHS está alterado quando superior a 10 mm nas primeiras 48 horas a 72 horas de vida do recém-nascido. Na prática, tem pouco valor diagnóstico^{12,16}.

Testes imunológicos

Proteína C-reativa (PCR)

A elevação da PCR tem sido um marcador útil para sepse em muitos estudos, apesar de o valor preditivo negativo e a sensibilidade não serem suficientemente elevados para que a PCR sozinha se constitua no teste diagnóstico definitivo¹³. Mathers e Pohlhandt encontraram sensibilidade de 16% com PCR acima de 1,0 mg/dl na admissão de um quadro clínico inicial de sepse, mas a sensibilidade aumentou para 92% após 24 horas²². A PCR não é um método adequado para o diagnóstico precoce de sepse neonatal precoce porque sua elevação é mais tardia, na evolução do processo inflamatório, contudo tem sido muito empregada no momento atual, utilizando-se a técnica quantitativa por nefelometria, onde os resultados são muito superiores ao método qualitativo empregado anteriormente²³. Os valores de PCR considerados anormais diferem entre laboratórios, de forma geral, são aqueles superiores a 10 mg/L. Atualmente a proteína C-reativa tem sido mais utilizada de forma seriada para acompanhamento da evolução do recém-nascido e possibilidade de suspender a antibioticoterapia, quando ocorre rápida redução de seus níveis, em média em 24 horas²².

Citocinas

Têm sido estudadas como marcadores fidedignos de infecção neonatal, particularmente Interleucina-6 (IL-6), Fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e Interleucina-1 β (IL-1 β)²⁴⁻²⁷. As citocinas são proteínas semelhantes aos hormônios, sintetizadas e secretadas em resposta a estímulos inflamatórios, por diversas células, especialmente os monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos.

Diversos estudos obtiveram sensibilidade para IL-6 de 75% a 90% nas primeiras 24 horas de infecção, com redução acentuada da efetividade diagnóstica da IL-6 após 48 horas do início do quadro clínico e da suspeita de sepse^{10,24,25,28}. A limitação do uso das citocinas para o diagnóstico de sepse neonatal precoce é a sua não disponibilidade para a prática diária, e o elevado valor dos *kits* comercialmente disponíveis^{10,28}.

Procalcitonina

É um pró-hormônio da calcitonina normalmente produzido na tireoide que aumenta nas infecções bacterianas, alcançando níveis elevados 6 horas após a invasão bacteriana. A sua meia vida é de 24 horas. Vários estudos têm mostrado níveis elevados de procalcitonina em recém-nascidos com sepse, mas têm valor restrito a pesquisa, como biomarcador²⁹.

O futuro no diagnóstico: marcadores de superfície celular

A expressão dos antígenos de superfície celular dos leucócitos é conhecida por ser regulada para mais ou para menos, durante a infecção bacteriana. Com o avanço na tecnologia de citometria de fluxo foi possível identificar e quantificar os marcadores de superfície celular em células específicas com pouco volume de sangue. Como as concentrações de citocinas e quimiocinas circulantes não necessariamente refletem as suas atividades biológicas ao nível celular, padrões diferentes de expressão de antígenos de superfície podem oferecer uma informação útil a respeito da situação das células inflamatórias, e assim, refletir mais fielmente a atividade inflamatória do hospedeiro. Dentre estes antígenos de superfície os potenciais marcadores de infecção recentemente estudados são CD11B, CD64, e CD 69^{30,31}.

Prevenção

Conhecendo os fatores de risco, tanto para a infecção precoce como tardia, é possível estabelecer estratégias preventivas de infecção. Certamente a prevenção da prematuridade é uma das estratégias mais significativas. O uso de medicações que podem auxiliar a prevenir doenças causadas por patógenos específicos e antibioticoterapia materna intraparto são estratégias significativas na prevenção da sepse precoce³².

A prevenção de infecção na UTI Neonatal inclui medidas restritas de controle de infecção hospitalar: higiene

das mãos rigorosa, controle da superlotação na UTI, manuseio mínimo do recém-nascido com cautela no manejo de cateteres centrais e educação continuada da equipe e da família para a lavagem de mãos com álcool gel⁷.

Ensaio clínico randomizados demonstraram que o leite materno fresco da própria mãe é mais efetivo que leite humano de banco de leite ou fórmula na redução das taxas de infecção e o efeito é dose-dependente³³.

O uso de probióticos pode restaurar a microbiota intestinal e prevenir colonização bacteriana e fúngica em recém-nascidos, reduzindo as taxas de enterocolite necrosante³⁴. A lactoferrina é uma glicoproteína com concentrações elevadas no colostro e no leite materno de prematuros que age sinergicamente com antimicrobianos, especialmente *S. coagulase* negativa e *Candida albicans*. Ensaio clínico randomizado multicêntrico italiano evidenciou que o uso de lactoferrina bovina foi benéfico em prevenir sepse tardia em recém-nascidos prematuros que receberam essa suplementação oral durante a internação neonatal³⁵.

O uso da imunoglobulina endovenosa na prevenção da sepse em recém-nascido prematuro tem sido questionado, assim como não tem sido recomendada na rotina do tratamento da sepse neonatal precoce. Podemos utilizar quando tratamos um prematuro extremo com sepse grave, mas é controverso^{36,37}.

O uso de fluconazol profilático três vezes por semana em doses baixas para prematuros extremos (peso de nascimento < 1.000 g), durante aproximadamente seis semanas é uma das estratégias preventivas descritas na literatura³⁸. No momento atual o tratamento empírico em neonatos de alto risco tem sido mais aceito^{39,40}. O tratamento empírico com Anfotericina B 1x dia durante 14 dias para o pré-termo de muito baixo peso (peso de nascimento inferior a 1.500 g) com clínica de infecção e em uso de antibiótico de amplo espectro e com fatores de risco adicionais: uso de nutrição parenteral, ventilação mecânica, bloqueador H2 reduziu infecção fúngica invasiva e mortalidade em nosso meio⁴¹.

Manejo

Antibioticoterapia

A seleção de antibióticos empiricamente deve ser baseada no momento do início (sepse precoce ou tardia), na origem (sepse hospitalar ou domiciliar), local da infecção e germe mais provável, e ainda de acordo com o espectro de germes da UTI e sensibilidade habitual^{3,6,7,39}.

- **Na sepse precoce** o esquema empírico inicial é ampicilina e gentamicina, considerando os microrganismos mais encontrados na sepse neonatal precoce e a sensibilidade destes. A maior duração do tratamento antimicrobiano aumenta o risco para ocorrência de enterocolite necrosante^{6,37}, razão pela qual o tempo de tratamento deve ser baseado no encontro positivo de bactérias no recém-nascido e sua localização, evolução clínica e repetição do exame microbiológico.
- **Na sepse tardia** não há dados fidedignos de estudos randomizados referentes ao melhor esquema antimicrobiano empírico para a sepse tardia, se de amplo espectro ou não, uma vez que os estudos são falhos em avaliar o custo efetividade e o impacto dos antimicrobianos na sobrevida do recém-nascido. O uso empírico de antibióticos seleciona flora microbiana^{2,5,7}, já antifúngicos em pré-termos têm sido muito recomendados em diferentes esquemas, profilático ou terapêutico³⁸⁻⁴¹. Há alguns anos temos recomendado o uso de Anfotericina B para prematuros com menos de 1.500 g com fatores de risco para infecção fúngica⁴¹. Recente coorte de prematuros com peso de nascimento inferior a 1.000 g evidenciou redução da mortalidade com o uso de Anfotericina B empiricamente³⁹.

Estudo que avaliou o impacto da infecção pelo *Staphylococcus aureus* metilicilina resistente comparado ao *S. aureus* metilicilina sensível para a sobrevida de prematuros extremos, obteve resultados semelhantes, com 26% e 24% de mortalidade, respectivamente. As morbidades, como doença de membrana hialina, necessidade de ventilação mecânica, dificuldades alimentares e enterocolite necrosante não diferiram entre os prematuros com *S. aureus* metilicilina sensível ou resistente⁴².

- **Antibioticoterapia específica:** é direcionada ao germe causador quando identificado. Na sepse hospitalar é mais frequente a identificação do agente causador do que na sepse precoce. A duração do tratamento depende da resposta inicial ao antimicrobiano. Em pacientes com melhora clínica, recomenda-se 10 a 14 dias de tratamento, independente de tratar-se de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S. Aureus* ou *S. Coagulase* negativa⁶.

Prognóstico

A sepse neonatal apresenta elevada mortalidade causada direta ou indiretamente pelo germe; choque séptico

é frequente em nosso meio⁴³. A clássica resposta imuno-inflamatória multiorgânica é uma das consequências mais significativas para atraso no neurodesenvolvimento entre os sobreviventes e morbidades relacionadas, como hemorragia cerebral grave (graus III e IV) com ou sem dilatação pós-hemorragica e leucomalácia periventricular⁴⁴⁻⁴⁶.

A teoria de múltiplos *hits* da inflamação perinatal é descrita como causa e consequência de comprometimento futuro e prognóstico reservado para o paciente crítico⁴⁷. A resposta inflamatória fetal é uma das causas mais frequentes de nascimento prematuro, estimando-se que 40% dos nascimentos prematuros estão associados com infecção intraútero⁴⁸. Por outro lado, um nascimento prematuro significa estar imunologicamente comprometido o que torna o pré-termo particularmente vulnerável à sepse neonatal precoce e tardia, assim como as consequências que resultam em pior prognóstico em curto e longo prazo⁴⁴⁻⁵⁰.

Conclusão

A sepse neonatal permanece como causa significativa de morbimortalidade infantil precoce. O diagnóstico precoce e novos marcadores de diagnóstico parecem promissores em conjunto com novas medidas preventivas e o uso criterioso de antibioticoterapia, evitando super tratamentos. A hemocultura e demais culturais fornecem a certeza do diagnóstico e na vigência de uma cultura negativa em neonato *pauci* sintomático é recomendável usar menor tempo de antibioticoterapia empírica. O tratamento deve ser direcionado ao germe específico e o mais criterioso possível, tendo em vista o reservado prognóstico da infecção neonatal, tanto em curto como em mais longo prazo.

Referências

- Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 1990;9:777-8.
- Gordon A, Jeffery HE. Antibiotic regimens for suspected late onset sepsis in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, issue 4, Art CDC004501. DOI:10.1002/14651858.CD004501.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early Onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817-26.
- SSCM Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-9.
- Zaidi AKM, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28 S10-S18.
- Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and duration of antimicrobial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Int Jour Pediatr*. 2011;1-9.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.
- Sundaram V, Kumar P, Dutta S, et al. Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a north Indian tertiary care center: changes last decade. *Jap J Infect Dis*. 2009;62:46-50.
- Bonadio WA, Hennes H, Smith D. Reability of observation variables indistinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12: 11-9.
- Silveira RC, Procianny RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999;88:647-50.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;19:1-36.
- Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991;18:361-81.
- Vesikari R, Janas M, Gronroos P. Neonatal septicemia. *Arch Dis Child*. 1985;60:542-6.
- Thuler LC. Diagnóstico microbiológico das bacteremias. *JBM*. 1995;69:123-8.
- Scheltonka R, Chai M, Yoder B, Hensley D, Ascher D. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129:275-8.
- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin Nort Am*. 2004;51:939-59.
- Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in early neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1995;95:803-6.
- Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfors CE. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics*. 1980;65:258-62.
- Rodwell, RL, Taylor, KM, Tudehope, DI, Gray, PH. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112:761-67.
- Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003; 111:1411-5.
- Bhat MA, Bhat JI, Kawoosa MS, Ahmad SM, Ali SW. Organism-specific platelet response and factors affecting survival in thrombocytopenic very low birth weight babies with sepsis. *J Perinatol*. 2009;29:702-8.
- Mathers NJ, Polhandt F. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr*. 1987;146:147-51.
- Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Ed DN, Cooper PA. Use C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:531-5.
- Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. Interleukin-6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:370-7.
- Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartman P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1994;93:54-8.
- Meadow W, Rudinsky B. Inflammatory mediators and neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1995;22:519-36.
- De Bont ESJM, Martens A, Raan JV, Samson G, Fetter WPF, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in newborn with sepsis. *Acta Paediatr*. 1994;83:696-9.
- Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin -6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;129:574-80.
- Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e854-8.
- Srinivasan L, Harris MC. New technologies for the rapid diagnosis of neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(2):165-71.
- Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype prepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:12-4.

32. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Ricci RA, Gallo E, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev.* 2011;87S:31-3.
33. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005;116:400-6.
34. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics.* 2010;125:921-30.
35. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al. Bovine Lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very-low-birth-weight neonates a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:1421-8.
36. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD001239.
37. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000361.
38. Kaufman DA, Manzoni P. Strategies to prevent invasive candidal infection in extremely preterm infants. *Clin Perinatol.* 2010;37:621-8.
39. Greenberg RG, Benjamin DK Jr, Gantz MG, Cotten CM, Stoll BJ, Walsh MC, et al. Empiric antifungal therapy and outcomes in extremely low birth weight infants with invasive Candidiasis. *J Pediatr.* 2012 Mar 15. [Epub ahead of print].
40. Procianoy RS, Silveira RC. Prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1349.
41. Procianoy RS, Enéas MV, Silveira RC. Empiric guidelines for treatment of Candida infection in high-risk neonates. *Eur J Pediatr.* 2006;165:422-3.
42. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ, Bell EF, Sánchez PJ, Shankaran S, et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;129:e914-e922.
43. Silveira RC, Giacomini CB, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *RBTI.* 2010;22:280-90.
44. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004;292:2357-65.
45. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B; in collaboration with the Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010;125(4):e736-40.
46. Procianoy RS, Silveira RC. Association between high cytokine levels with white matter injury in preterm infants with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):183-7.
47. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol.* 2008;35(4):643-63, v. Erratum in *Clin Perinatol.* 2009;36(1):xvii.
48. Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:71-5.
49. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:12-9.
50. Silveira RC, Procianoy RS, Dill JC, da Costa CS. Periventricular leukomalacia in very low birth weight preterm neonates with high risk for neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:211-6.

Correspondência:
Rita de Cássia Silveira
E-mail: drarita.c.s@gmail.com